SYNTHESEN MIT GEMISCHTEN SÄUREANHYDRIDEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Prithvi Raj Bhandari
aus Simla/Indien

D 30

Frankfurt am Main

1954/55

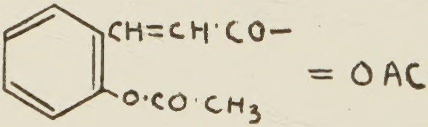
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zusammenfassung

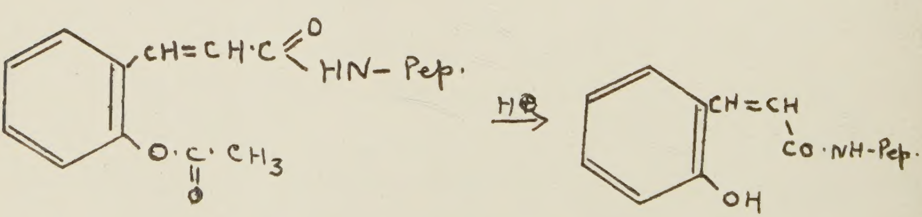
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die von Wieland und Mitarbeitern aufgefundene Anhydrid-Methode zur Darstellung einiger reaktionsfähiger Säure-Derivate zu benutzen. Durch Umsatz von Benzoesäure mit Chlor-Kohlensäure-Ester in Gegenwart von Triäthylamin und anschliessender Reaktion des gemischten Anhydrids mit NaN_3 oder HN_3 erhielt man Benzazid. Hippursäure ergab unter denselben Bedingungen das Azid, das nach Kochen mit Wasser als Harnstoff-Derivat isoliert wurde.

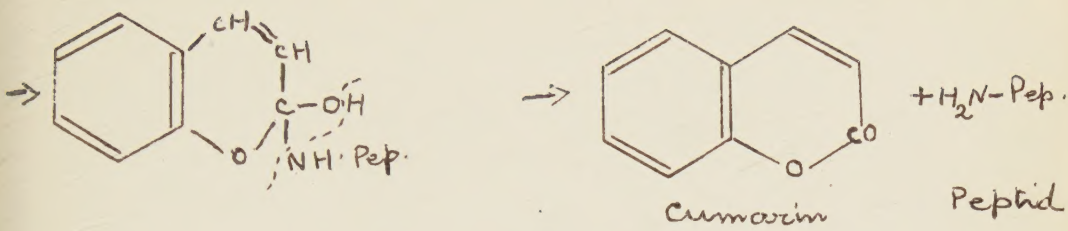
Mit NaCN oder Diazomethan konnte keines der untersuchten gemischten Anhydride zum Umsatz gebracht werden.

Im zweiten Teil sollte zu den bereits bekannten schützenden Acyl-Resten, wie man sie bei Peptid-Synthesen verwendet (Carbobenzoxy, Phthalyl usw.), eine neue hinzugefügt werden. Ich verwendete den Rest O-Acetyl-Cumarin-Säure (Rest dieser Säure=OAC).



Der labil gebundene Acetyl-Rest lässt sich mit verdünnter Säure unter milden Bedingungen entfernen; die in Freiheit gesetzte OH-Gruppe schliesst sofort den Ring zum stabilen Lacton (Cumarin).



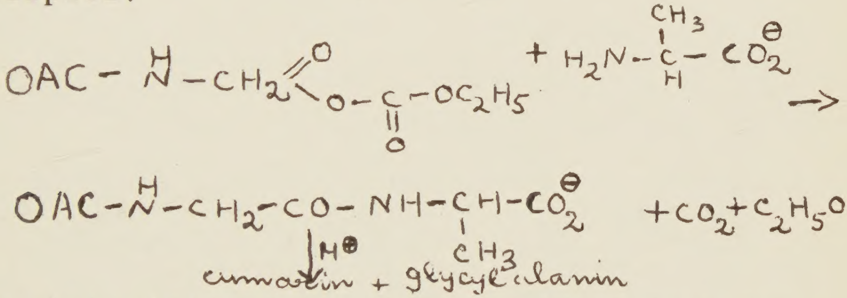


Es wurden dargestellt: OAC-Glycin (Fp. 167 °C), OAC-Leucin (Fp. 123 °C), OAC-Alanin (Fp. 145 °C).

Am OAC-Glycin wurden die Spaltungsbedingungen eingehend studiert und folgende als die besten gefunden:

Durch Erwärmen mit 0.5 N wässriger HCl für zwei Stunden. Dabei bleiben die meisten Peptid-Bindungen erhalten. Deshalb wurde die Methode anschliessend zur Synthese einiger Peptide nach der Anhydrid-Methode herangezogen.

Zum Beispiel:



Das Anhydrid (I) setzt sich mit Thiophenol zum Thiophenol-Ester um, der ebenfalls in kristallisierter Form erhalten wurde. Diese Verbindung reagiert in Pyridin-Wasser sehr schnell mit Cystein zum OAC-Glycyl Cystein, darauf folgende Behandlung mit HCl wie oben ergibt das freie Peptid.

Der dritte Teil befasst sich mit Studien am Molekül des Penicillins. Diese Säure lässt sich ebenfalls in ein gemischtes Anhydrid überführen und mit Aminen und Mercaptanen zur Reaktion bringen. Ich synthesierte Penicilloyl-Glycin, -Methionin, -Cystein, -Arginin, -Thiophenolester, und -Thiopenicillin.

Diese Stoffe zeigten am 'Staphylococcus aureus 511' gewisse antibiotische Wirkungen. Am besten war Thio-penicillin.

\- - - - - - - -

Lebenslauf

Am 4. Juni 1923 wurde ich als Sohn des Professors D.R.Bhandari in Simla/Indien geboren.

Ich besuchte bis April 1937 die Ramjas High School No: 2 in Delhi und verliess diese mit der Matriculation Examination. Anschliessend war ich bis 1944 immatrikuliert bei der Universität in Delhi und schloss mein Studium als Master of Science in Chemie ab. Das Thema meiner Master of Science Arbeit lautete: "Syntheses of 3-phenyl coumarins". Diese Arbeit wie auch alle übrigen Prüfungen wurden mit der Gesamtnote I bewertet.

Von 1944 bis November 1952 war ich als wissenschaftlicher Assistent im Laboratorium des Council of Scientific an Industrial Research in Delhi und Luchnow beschäftigt.

Ende 1952 bekam ich von der Indischen Regierung ein Indo-German Industrial Co-operation Scheme Scholarship, auf Grund dessen ich nach Deutschland kam und bei der Firma C.H.Boehringer & Sohn, Ingelheim a/Rhein, bis Juni 1953 beschäftigt wurde. Im Juli 1953 begann ich auf Anregung von Herrn Professor Dr. Th. Wieland meine vorliegende Dissertation über "Synthesen mit gemischten Säureanhydriden."

Erster Referent: Professor Dr. Th. Wieland
Zweiter Referent:Privatdozent Dr. W. Ried

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1955

Tag der Promotion:

54 174 X 1